

“当归复感汤”治疗儿童反复呼吸道感染瘀热内结证69例临床研究

周倩倩¹ 张宏贤¹ 郭璠¹ 姚楠¹ 崔霞² 马宁¹ 闫文宏¹ 曾怡瑄¹

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029)

摘要 目的:观察当归复感汤对反复呼吸道感染(RRTI)瘀热内结证患儿中医证候积分及免疫功能的影响。方法:146例RRTI患儿随机分为治疗组与对照组,每组73例,最终治疗组完成69例,对照组完成58例。治疗组从瘀热论治,予当归复感汤配方颗粒,对照组予匹多莫德颗粒,疗程均为2个月,治疗后随访1年。观察并比较2组患儿治疗前1年中与随访1年中的发病次数,治疗前后中医证候积分及白介素-12(IL-12)、IL-4、IL-10、干扰素- γ (IFN- γ)的变化情况。比较2组患儿治疗后中医证候疗效及随访时的疾病疗效。结果:2组随访1年中RRTI发病次数均明显低于治疗前1年中($P<0.01$),随访1年中治疗组发病次数明显低于对照组($P<0.01$)。治疗组随访时疾病有效率为97.10%,明显高于对照组的60.34%($P<0.01$)。治疗组治疗后各中医证候积分均明显低于治疗前和对照组治疗后($P<0.01, P<0.05$)。治疗后治疗组中医证候总有效率明显高于对照组($P<0.01$)。治疗组治疗后血清IL-12、IL-4、IL-10水平较治疗前显著降低($P<0.01$),IFN- γ 水平较治疗前显著升高($P<0.01$),且改善均明显优于对照组治疗后($P<0.01, P<0.05$)。结论:当归复感汤可减少RRTI瘀热内结证患儿呼吸道感染发病次数,显著改善其中医证候,下调IL-12、IL-4、IL-10表达,上调IFN- γ 表达,使Th1和Th2细胞因子趋向于动态平衡,调节机体免疫功能,提示从瘀热论治RRTI疗效肯定。

关键词 反复呼吸道感染;瘀热内结;当归复感汤;免疫因子;从瘀热论治;儿童

中图分类号 R725.605 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)01-0046-04

反复呼吸道感染(RRTI)是儿科常见病、多发病,以6个月~6岁儿童最为常见。研究显示,该病发病率占儿科门诊量的20%左右^[1],且呈逐年上升的趋势。因其反复发作,病程迁延难愈,容易并发肺炎、哮喘等疾病,对患儿生长发育及身心健康产生严重影响。中医药治疗RRTI疗效确切,其优势不只在减少发病次数,还可以调节全身阴阳平衡和脏腑功能,远期疗效肯定,故为中医治疗的优势病种。崔霞教授认为本病是由于屡次感邪,以致瘀热内结,首次提出从瘀热论治本病,拟方当归复感汤。本研究观察了当归复感汤对RRTI瘀热内结证患儿中医证候积分及免疫功能的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2015年9月至2017年9月在我院门诊就诊的146例反复呼吸道感染的患儿,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组73例。其中,治疗组完成69例,脱落4例;对照组完成58例,脱落15例。治疗组男37例,女32例;年龄2~6岁,平均年龄(4.52±0.13)岁;入组前1年内发病次数7~12次,平均发病次数(9.38±0.18)次。

对照组男28例,女30例;年龄2~6岁,平均年龄(4.00±0.18)岁;入组前1年内发病次数7~12次,平均发病次数(9.17±0.17)次。经统计学分析,2组患儿性别、年龄及入组前发病次数等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 西医诊断标准根据中华医学会儿科学分会呼吸学组及《中华儿科杂志》编辑委员会制定的《反复呼吸道感染的临床概念和处理原则》^[2]。中医瘀热内结证诊断标准参考文献^[3]。主症:反复发热,咽痛。兼症:(1)手足心热;(2)咽红,或伴有单侧或双侧扁桃体肿大;(3)多汗;(4)唇红绛;(5)睡眠不安;(6)睡中磨牙;(7)大便干结。舌脉:舌质深红或红绛,舌体或舌边可见瘀点或瘀斑;舌苔薄黄或黄厚;脉细数。主症必具,兼具兼症3项及以上,参考舌脉即可辨证。

1.3 纳入标准 符合反复呼吸道感染的诊断标准和瘀热内结证辨证标准;年龄在2~6岁,病程在1年以上;急性呼吸道感染恢复至少1周以上;知情同意,法定监护人签署知情同意书。

1.4 排除标准 患有原发性免疫功能缺陷病者;合并有严重的心、肝、肾和造血系统等原发疾病者;合并有严重营养不良、哮喘、胃食管反流者;近1年内使用免疫抑制剂或免疫增强剂,以及服用其他治疗反复呼吸道感染的药物者;对试验药物或其成分过敏者;根据研究者的判断,容易造成失访者。

2 治疗方法

2.1 治疗组 从瘀热论治,选择当归复感汤配方颗粒(基本方:当归6 g、炒白术8 g、炙黄芪8 g、生地黄6 g、熟地黄5 g、黄连2 g、黄柏4 g、黄芩6 g、辛夷6 g、陈皮5 g,颗粒剂由北京康仁堂药业有限公司提供)。治疗组第1~3周每日1剂分2包,早晚各1包,口服,足量治疗;第4周开始减量,每日1/2剂(1包),口服维持。

2.2 对照组 口服匹多莫德颗粒(浙江仙琚制药股份有限公司生产,国药准字H20030325,产品批号170220A,药品规格2 g:0.4 g),每次0.4 g,1次/d。

2组均连续治疗2个月,2个月后随访1年。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 发病次数 统计2组患儿治疗前1年中及随访1年中的发病次数。

3.1.2 中医证候积分 参考中华中医药学会儿科分会临床评价学组《小儿反复呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》^{[4]242}中的症状体征分级量表,于治疗前后分别对2组患儿的面色少华、手足心热、咽红、唇红、食少、大便干结、多汗、睡眠不安、磨牙等临床症状进行评分,按无、轻、中、重分别计0、1、2、3分。

3.1.3 免疫因子水平 治疗前后检测2组患儿血清白介素-12(IL-12)、IL-4、IL-10、干扰素- γ (IFN- γ)水平。

3.1.4 安全性指标 治疗前后检测2组患儿血常规、尿常规、便常规、心电图以及肝肾功能。

3.2 疗效评价标准

3.2.1 疾病疗效评价标准 参考国家中医药管理局2010年发布的《22个专业95个病种中医诊疗方案(合订本)》中的《小儿反复呼吸道感染诊疗方案》^[5]制定。临床痊愈:随访12个月,呼吸道

感染次数和病情符合同年龄正常标准;显效:随访12个月,呼吸道感染次数较治疗前平均数减少2/3以上;有效:随访12个月,呼吸道感染次数较治疗前平均数减少1/3~2/3;无效:随访12个月,呼吸道感染次数较治疗前平均数减少<1/3。

3.2.2 中医证候疗效标准 参考《小儿反复呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》^{[4]241}。临床痊愈:证候积分减少率 $\geq 90\%$;显效:证候积分减少率 $\geq 60\%$, $<90\%$;有效:证候积分减少率 $\geq 30\%$, $<60\%$;无效:证候积分减少率 $<30\%$ 。证候积分减少率=(治疗前证候总积分-治疗后证候总积分)/治疗前证候总积分 $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 采用IBM SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计数资料用 χ^2 检验,计量资料先进行正态性检验,符合正态性分布的用两独立样本 t 检验,不符合正态分布的采用非参数检验(即秩和检验)。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患儿治疗前后年发病次数比较 见表1。

3.4.2 2组患儿随访时疾病疗效比较 见表2。

3.4.3 2组患儿治疗前后中医证候积分及证候疗效比较 见表3、表4。

表1 治疗组与对照组患儿治疗前1年中与随访1年中发病次数比较($\bar{x}\pm s$) 单位:次

组别	例数	治疗前1年中	随访1年中	Z	P值
治疗组	69	9.38 \pm 0.18	2.59 \pm 0.15	-7.255	0.000
对照组	58	9.17 \pm 0.17	5.12 \pm 0.23	-6.584	0.000
Z	-	-0.999	-7.526	-	-
P值	-	0.318	0.000	-	-

表2 治疗组与对照组患儿随访1年时疾病疗效比较 单位:例

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	69	4	50	13	2	97.10 ^{##}
对照组	58	0	13	22	23	60.34

注:##与对照组比较, $P<0.01$ 。

表3 治疗组与对照组患儿治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$) 单位:分

中医证候	治疗组($n=69$)		对照组($n=58$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
面色少华	1.14 \pm 0.06	0.30 \pm 0.06 ^{##}	1.14 \pm 0.06	0.52 \pm 0.07 ^{**}
手足心热	1.39 \pm 0.06	0.33 \pm 0.06 ^{###}	1.19 \pm 0.08	1.02 \pm 0.06 [*]
咽红	1.68 \pm 0.06	0.57 \pm 0.06 ^{###}	1.71 \pm 0.08	1.31 \pm 0.08 ^{**}
唇红	1.04 \pm 0.06	0.22 \pm 0.05 ^{###}	0.98 \pm 0.06	0.86 \pm 0.07
食少	0.90 \pm 0.07	0.42 \pm 0.06 ^{###}	0.93 \pm 0.07	0.71 \pm 0.07 ^{**}
便干	1.83 \pm 0.08	0.84 \pm 0.06 ^{###}	1.78 \pm 0.07	1.69 \pm 0.07
多汗	1.72 \pm 0.09	0.54 \pm 0.07 ^{###}	1.53 \pm 0.08	1.16 \pm 0.08 ^{**}
睡眠不安	1.26 \pm 0.08	0.29 \pm 0.06 ^{###}	1.21 \pm 0.09	1.12 \pm 0.09
磨牙	1.41 \pm 0.10	0.70 \pm 0.06 ^{###}	1.28 \pm 0.08	1.17 \pm 0.09
总积分	12.38 \pm 0.26	4.20 \pm 0.19 ^{###}	11.74 \pm 0.35	9.55 \pm 0.28 ^{**}

注:与本组治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,## $P<0.05$,### $P<0.01$ 。

3.4.4 2组患儿治疗前后免疫因子水平比较 见表5。

3.5 安全性评价 疗程结束后, 2组患儿未见明显与药物有关的不良反应, 血常规、尿常规、便常规、心电图及肝肾功能等均未见明显异常。

4 讨论

小儿RRTI为中医药治疗的优势病种, 历来医家多认为本病“不在邪多, 而在正虚”, 多从虚论治, 辨证多为肺脾气虚、肺肾两虚等。近年来越来越多的学者认识到本病以实证居多, 提出“脾胃积热”“胃肠积热”“瘀血致病”等观点^[6-8]。崔霞在传承名老中医刘弼臣教授治疗反复呼吸道感染学术经验的基础上^[9], 受国医大师周仲瑛教授“瘀热”理论^[10]的启发, 首次提出从瘀热论治儿童反复呼吸道感染。

小儿素禀阳常有余, 屡次感邪, 致热毒稽留, 伏于血络; 或嗜食肥甘厚味, 食滞胃肠, 积滞久蕴则易化热; 或情志不畅, 郁而化火; 或失治误治, 或用药失当, 致祛邪未尽, 邪伏于内, 郁而化热。而血液又依赖于津液的运载、阳气的鼓动, 才能“灌溉一身, 无所不及”, 若伏藏之热邪煎熬津液, 耗气伤津, 则血脉凝滞, 瘀血内结, 正如《医林改错》所言“瘟毒在内烧炼其血, 血受烧炼, 其血必凝”。故郁热与瘀血相互搏结, 形成瘀热内结证。瘀热羁留, 亦可耗气伤阴, 致气阴不足。从瘀热角度较好地解释了部分具有慢性病灶的RRTI患儿在缓解期仍可见咽红、唇红、扁桃体红肿、手足心热、多汗口臭、大便干结、烦躁或夜寐不安、手掌鱼际殷红、舌质暗红甚有瘀斑瘀点等证候的原因^[11]。“入血就恐耗血动血, 直须凉血散血”, 故立法清热解毒、凉血散瘀、益气养阴, 拟方当归复感汤, 使邪去正安。方中当归养血活血, 生地清热凉血生津, 共为君药, 入血络, 凉血散瘀; 黄芪补肺益气、固表强卫; 熟地滋养肾阴, 合黄芪益气滋阴以扶正祛邪, 为臣药。黄芩、黄连、黄柏味苦性寒, 三药合用既可清上中下三焦实热、湿热, 亦可清虚火; 生地增强清热凉血之力; 白术助黄芪补肺健脾; 辛夷宣通鼻窍, 亦防邪从鼻入; 陈皮运脾和胃, 行气以助血行, 且可佐制诸药寒凉之性。诸药合用, 寒温并用, 攻补兼施。本研究结果显示, 当归复感汤治疗组患儿发病次数、治疗后中医证候单个证候积分及总积分均明显低于对照组, 且疾病有效率、中医证候积分有效率均

表4 治疗组与对照组患儿治疗后中医证候疗效比较 单位: 例

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	69	0	54	15	0	100.00 ^{##}
对照组	58	0	1	26	31	46.55

注: ##与对照组比较, $P < 0.01$ 。

表5 治疗组与对照组患儿治疗前后血清免疫因子水平比较($\bar{x} \pm s$) 单位: ng/L

指标	治疗组 (n=69)		对照组 (n=58)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-4	233.61 ± 7.47	139.26 ± 6.26 ^{##}	221.80 ± 9.22	155.91 ± 7.22 ^{**}
IL-10	291.70 ± 9.42	185.46 ± 4.96 ^{###}	284.87 ± 10.39	267.18 ± 14.69
IL-12	192.78 ± 9.42	164.29 ± 4.56 ^{##}	186.14 ± 5.69	182.39 ± 5.72
IFN- γ	256.82 ± 6.24	286.07 ± 6.23 ^{##}	245.11 ± 7.01	265.54 ± 7.43 ^{**}

注: 与本组治疗前比较, ^{**} $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.01$ 。

明显高于对照组, 提示当归复感汤可显著改善RRTI瘀热内结证患儿中医证候, 减少发病次数, 改善生活质量, 且未见明显不良反应, 具有较好的临床疗效。

现代免疫学研究认为RRTI患儿存在Th1/Th2细胞免疫功能紊乱^[12]。正常情况下体内Th1/Th2细胞处于动态平衡状态且相互制约^[13]。前期基础研究证实了RRTI瘀热内结证小鼠存在Th1/Th2细胞紊乱^[14], 临床研究也表明RRTI瘀热内结证患儿确实存在免疫亢进的现象, 表现为Th1细胞因子IL-12和Th2细胞因子IL-4、IL-10表达均上调^[15]。本研究结果显示, 治疗组患儿血清IL-12、IL-4、IL-10表达下调, IFN- γ 表达上调, 提示当归复感汤可以调节Th1/Th2平衡, 防止免疫应答过度导致的炎症反应, 同时提示匹多莫德只对IFN- γ 和IL-4有改善作用。

本研究为中医药治疗反复呼吸道感染提供了一种新的思路和方法, 充实了瘀热理论的内涵, 值得进一步研究并拓宽当归复感汤在临床的应用。下一步拟采用高效液相-质谱法分析当归复感汤主要抗炎成分, 并基于网络药理学相关研究探索当归复感汤可能的作用机制。

参考文献

- [1] 王玉香, 尚莉丽. 复感儿的中医学研究概述[J]. 光明中医, 2017, 32(24): 3656.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 反复呼吸道感染的临床概念和处理原则[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(2): 108.
- [3] 周仲瑛, 吴勉华, 周学平. 瘀热相搏证中医辨治指南[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(9): 1411.
- [4] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组. 小儿反复呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南[J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 242, 241.

通窍活血汤加减联合常规西药治疗气滞血瘀型 突发性耳聋 37 例临床研究

孙颖慧 杨孝兵 闵苏苏

(湖州市第三人民医院, 浙江湖州 313000)

摘要 目的:观察通窍活血汤加减联合常规西药对气滞血瘀型突发性耳聋患者血浆致动脉硬化指数(AIP)的影响,并观察临床疗效。方法:74例气滞血瘀型突发性耳聋患者随机分为治疗组与对照组,每组37例。对照组予常规西药治疗(泼尼松+前列地尔+甲钴胺),治疗组在对照组治疗的基础上加用中药通窍活血汤加减,均连续治疗14 d。观察并比较2组患者治疗前后AIP、纯音测听阈值的变化,比较临床疗效。结果:2组患者治疗后AIP、纯音测听阈值均较治疗前明显下降($P<0.05$),治疗组改善程度明显优于对照组($P<0.05$)。治疗组总有效率为78.05%,明显高于对照组的67.50%($P<0.05$)。结论:在常规治疗基础上加用通窍活血汤加减治疗气滞血瘀型突发性耳聋,可明显降低患者AIP,改善患耳听阈,提高临床疗效。

关键词 通窍活血汤;耳聋;气滞血瘀;动脉硬化指数;纯音测听阈值;血脂;中西医结合疗法

中图分类号 R764.437.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)01-0049-03

突发性耳聋是指72h内突然发生的、原因不明的感音神经性听力损失,至少在相邻两个频率听力下降 ≥ 20 dB^[1],治疗以改善微循环、降低血液黏稠度及营养神经等为主,但目前尚无特效药物且常规治疗效果不甚理想^[2-3]。本病可归属于中医学“暴聋”范畴,多与风邪、血瘀、体虚、火邪、痰浊等有关,其中血瘀是最常见的致病因素^[4]。通窍活血汤

出自《医林改错》,具有活血化瘀、通窍活络的功效,可用于治疗耳聋、耳鸣,能有效扩张血管,降低血液黏稠度,改善微循环,改善内耳血供。本研究拟探索在常规治疗基础上加用通窍活血汤对突发性耳聋患者的临床疗效及血脂、血浆致动脉硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)、纯音测听阈值的影响,现报道如下。

- [5] 国家中医药管理局.小儿反复呼吸道感染方案[M]//22个专业95个病种中医诊疗方案(合订本).2010:475.
- [6] 马融,李新民,于越,等.小儿反复呼吸道感染证候规律及中医药治疗方案规范研究[J].天津中医药,2012,29(5):519.
- [7] 董斐,谷晓红.从胃肠积热论治小儿反复呼吸道感染[C]//第三次全国温病学论坛暨温病学辨治思路临床拓展应用高级研修班论文集.2016:169.
- [8] 王明香,夏立红,康妍萌,等.益气活血法防治小儿反复呼吸道感染136例[J].山东中医药大学学报,2005,29(2):117.
- [9] 崔霞,王素梅,吴力群,等.刘弼臣应用当归六黄汤治疗儿科常见病举隅[J].辽宁中医杂志,2010,37(4):736.
- [10] 周仲瑛.论痰热[J].南京中医药大学学报,2006,22(5):276.
- [11] 崔霞,齐智星,王倩,等.从痰热论治儿童反复呼吸道感染[C]//中华中医药学会儿科分会第三十次学术大会论文集.2013:237.
- [12] 陈小燕,周卫萍.反复呼吸道感染患儿的病原菌分布与免疫功能监测[J].中华医院感染学杂志,2016,26(19):4523.
- [13] 江婷,郭苑莉.反复呼吸道感染患儿Th1/Th2变化及其与血清IgA相关性[J].中国中西医结合儿科学,2018,10(3):231.
- [14] 王静,崔霞,王坤,等.当归六黄汤对痰热内结模型小鼠Th1/Th2细胞因子的影响[J].世界中西医结合杂志,2016,11(4):505.
- [15] 郭璠,崔霞,姚楠,等.反复呼吸道感染痰热内结证儿童的免疫功能特点[J].现代中医临床,2019,26(1):43.
- 第一作者:**周倩倩(1991—),女,硕士研究生,研究方向为小儿反复呼吸道感染。
- 通讯作者:**崔霞,医学博士,主任医师,博士研究生导师。cuixia68@163.com
- 修回日期:2019-08-07
- 编辑:吴宁